

УДК 616-056.3:061.3

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ I ТИПА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Попов, Е.Г. Куринная

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

РЕЗЮМЕ

Проанализированы основные этапы формирования и развития аллергических реакций I типа. Рассмотрены свойства и роль каждого из компонентов иммунной реакции: аллергенов, реагинов, тучных клеток и базофилов. Представлены основные принципы диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия, аллергены, реагины, тучные клетки

Реакции гиперчувствительности I типа лежат в основе лекарственной болезни, развития анафилактического шока, бронхиальной астмы, пищевой аллергии, экземы и других широко распространенных заболеваний человека.

Эти реакции индуцируются определенными типами антигенов, получивших название аллергенов, и характеризуются всеми признаками развития нормальной гуморальной иммунной реакции. Механизм развития реакции полностью соответствует классическим канонам иммунного ответа, включая этапы распознавания аллергена, его процессинг и презентацию,

кооперацию Т- и В-лимфоцитов, закономерным итогом которых является формирование клона антителообразующих плазматических клеток и клеток иммунной «памяти» (рис.1).

Единственным отличием этого типа реакций от гуморальных реакций других типов является продукция специфических иммуноглобулинов класса Е. Особенностью этого класса иммуноглобулинов является их высокая аффинность к Fc рецепторам тучных клеток и базофилов крови.

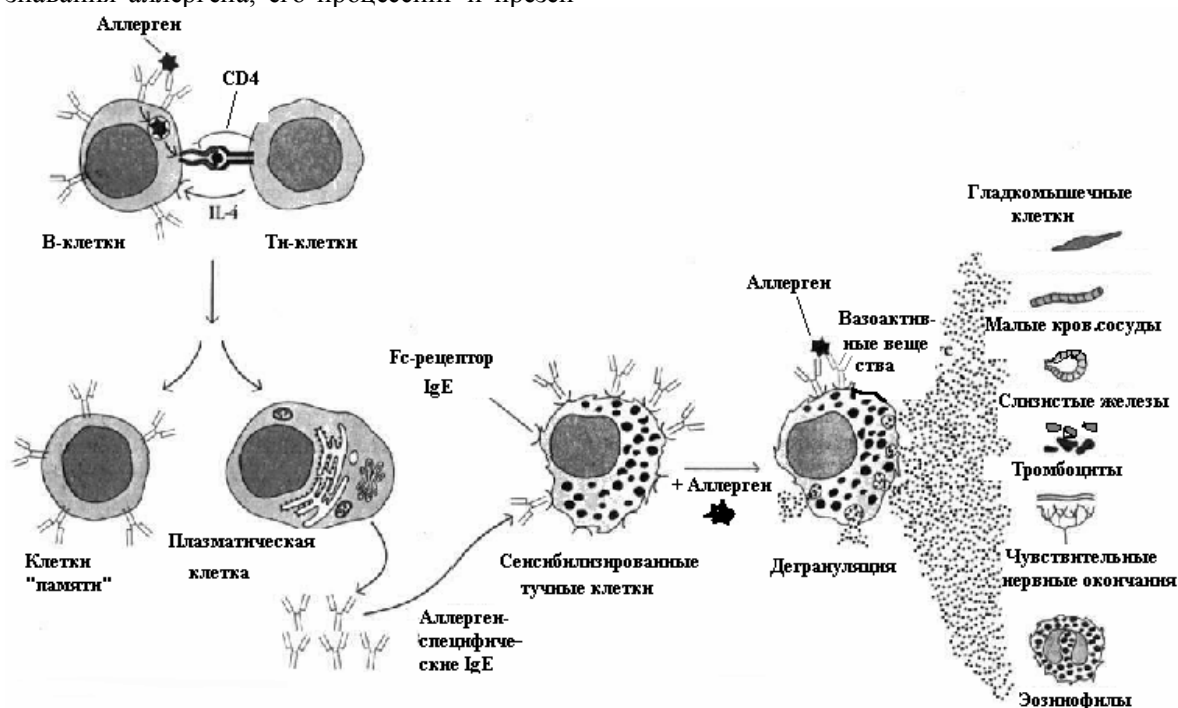


Рис.1. Механизм развития реакции гиперчувствительности I типа.

Под влиянием аллергена из В-клеток формируются IgE-секретирующие плазмоциты. IgE-молекулы в силу высокой цитофильности связываются с собственными (FcεR) рецепторами тучных клеток и базофилов. Повторное попадание аллергена в организм вызывает перекрестное связывание фиксированных IgE на клетках, что приводит к активации их и высвобождению биологически активных веществ, воздействие которых на окружающую ткань вызывает клинические симптомы реакции.

Перекрестное связывание аллергеном фиксированных IgE на тучных клетках и базофилах вызывает дегрануляцию последних и высвобождение вазоактивных аминов, которые воздействуют на окружающую ткань и обуславливают клиническую манифестацию этой реакции. Основными компонентами реакции гиперчувствительности I типа являются: ал-

лерген (антиген), реагены (антитела класса E), тучные клетки и базофилы.

Аллергены. Это вещества (антигены), способные вызывать аллергические реакции. К ним относятся белки, пыльца растений, продукты питания, лекарства, шерсть животных, споры грибов и другие органические вещества (Табл.1).

Таблица 1

Вещества, вызывающие аллергические реакции I типа

Белки	Чужеродная сыворотка, вакцины
Пыльца растений	Рожь, амброзия, тимopheевка луговая, береза
Лекарства	Пенициллин, сульфаниламиды, местные анестетики, салицилаты
Продукты питания	Орехи, продукты моря, яйца, молоко, ягоды
Продукты насекомых	Яд пчел, ос, муравья, экскременты тараканов и др.
Споры грибов, шерсть животных, домашняя пыль и др.	

Попытки выяснить, какие физико-химические свойства отличают аллергены от антигенов и какие из них придают веществам аллергенные свойства до настоящего времени не увенчались успехом. Вместе с тем установлено, что аллергенам присущи все 4 основные свойства антигенов: иммуногенность, антигенность, специфичность и валентность. Также в настоящее время не понятно, с какими физико-химическими особенностями вещества связана степень его аллергенности (например, пыльца амброзии – высокоаллергенный продукт, а пыльца крапивы – низкоаллергенное соединение).

Сейчас установлено, что каждый из известных аллергенов представляет собой мультиантигенную систему, которая содержит несколько аллергенных компонентов. Так, химическое фракционирование пыльцы амброзии выявило в ней 3 типа компонентов: не обладающие аллергенными свойствами, но способные индуцировать образование антител класса M и G; обладающие аллергенными свойствами и способные индуцировать выработку антител класса E; фракции, не обладающие свойствами индуцировать антителообразование и реагировать с продуктами иммунных реакций. Во фракции, содержащей аллергены, в свою очередь, содержались вещества (компоненты K и E), которые у 95 % лиц, чувствительных к атопии, вызывали аллергическую реакцию и вещества (компоненты Ra3, Ra4, Ra5), которые были способны индуцировать аллергию только у 20-30 % атопиков.

Изучение аллергенов показало, что ряд из них, такие как чужеродные сыворотки, яичный белок являются сильными антигенами, а такие аллергены, как пыльца растений – слабыми антигенами. Иммуногенность и антигенность

вещества не связаны с силой его аллергенности. Установлено, что большинство из аллергенов представляют собой белковые и полипептидные молекулы или белоксвязанные субстанции, имеющие м.м. 15 000 – 40 000. При этом обнаружено, что ряд аллергенов к этой категории молекул не относится. Создается впечатление, что аллергенность вещества определяется множеством факторов, которые в разной степени влияют как на силу, так и сам факт развития аллергической реакции. К таким факторам относятся:

- 1) физико-химическая природа аллергена (белок, полисахарид, мол. масса);
- 2) количество проникшего вещества (доза);
- 3) место проникновения;
- 4) чувствительность вещества к катаболизму;
- 5) адъювантные свойства;
- 6) конституциональные особенности организма;
- 7) иммунореактивность и состояние процессов иммунорегуляции.

Сейчас установлено, что атопические заболевания имеют наследственную природу. Выявлено 2 локуса, связанных с атопией. Один локус располагается в хромосоме 5q и связан с регионом, кодирующим синтез ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ГМ-КСФ. Второй локус картирован на хромосоме 11q, связан с регионом, кодирующим β - цепь высокоаффинного IgE-рецептора. Так как наследственная атопия является мультигенным заболеванием, помимо известного, и другие локусы, которые еще не известны, также вовлечены в этот процесс. Также известно, что у лиц, склонным к атопическим реакциям, наблюдается высокий уровень циркулирующих антител класса E, а также более высокое, чем в норме, содержание эозинофилов.

Реагины. Антитела, которые опосредуют гиперчувствительность I типа, относятся к классу IgE и IgG₄. Эти антитела имеют классическое строение, состоят из двух идентичных полипептидных легких цепей и двух идентичных полипептидных тяжелых цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками (рис.2). IgE по строению мономер, двухвалентен, имеет мол. массу 190 000. В структурной организации антител, вызываю-

щих аллергические реакции, дефектности не выявляют. Концентрация в сыворотке IgE у здоровых лиц колеблется от 0,1 до 0,4 мг/л. У больных аллергией уровень значительно повышается. Для этого класса антител характерна высокая цитотропность. Период полураспада и выведения сывороточного IgE составляет 2-3 дня, для антител, связанных тучными клетками и базофилами – несколько недель.

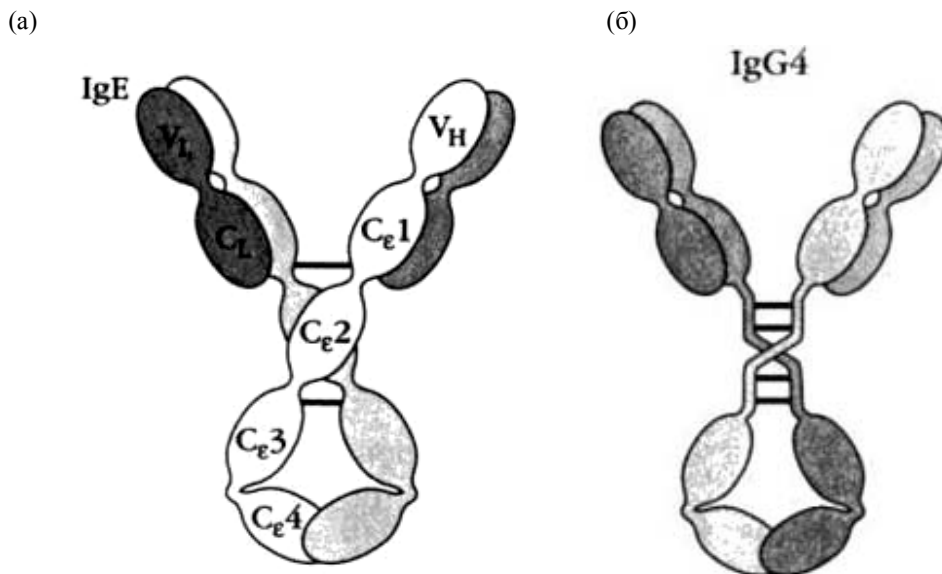


Рис.2. Молекулярная организация IgE (а) и IgG4 (б)

Тучные клетки и базофилы. Методами радиографии с помощью ¹²⁵I-меченных IgE и анти-IgE-антителами-¹²⁵I установлено, что реагены взаимодействуют с высокой аффинностью с базофилами крови и тучными клетками. У человека базофилы составляют 0,5 % - 1, 0 % циркулирующих белых клеток крови. Для базофилов характерно наличие большого количества электронно-плотных гранул, содержащих биологически активные вещества.

Тучные клетки находятся во всех тканях и органах. Они, как и базофилы крови, являются потомками стволовой гемопоэтической клетки. Особенно высокая концентрация этих клеток наблюдается в тканях вокруг лимфатических и кровеносных сосудов, в коже и слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта. Например, в 1 мм³ кожи содержится около 10 000 тучных клеток. Электронная микроскопия показала наличие в их цитоплазме множества мембрано-связанных гранул, которые, как и базофилы крови, содержат биологически активные вещества. После активации тучных клеток и базофилов эти биоак-

тивные вещества выделяются из клеток в окружающую среду, вызывая клиническую манифестацию аллергических реакций.

Популяция тучных клеток в различных анатомических зонах представлена не однородной массой. Различия касаются как их концентрации в тканях и спектра содержащихся в тканях медиаторов, так и чувствительности клеток к возбуждающим импульсам. Тучные клетки, помимо известных медиаторов воспаления, продуцируют такие вещества, как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ФНО-β и ФНО-α. Эти цитокины способны вызывать широкий спектр биологических эффектов, в том числе и индуцировать патологические процессы в тканях.

Характерной особенностью базофилов крови и тучных клеток является наличие на их поверхности рецепторов к IgE. Рецепторы IgE представлены двумя классами: высокоаффинными (FcεR1) и низкоаффинными (FcεR2). Наличие высокоаффинных рецепторов на тучных клетках и базофилах крови позволяет им связывать IgE даже при низкой его

концентрации в сыворотке и тканях. Установлено, что эти категории клеток содержат порядка 40 000 – 90 000 таких рецепторных молекул. Структура IgE рецепторов приведена на рисунке 3. Как видно, высокоаффинный рецептор (FcεR1) состоит из четырех полипептидных цепей: α-цепи, β-цепи и двух идентичных γ-цепей, соединенных между собой дисульфидными связями. Экстрацеллюлярный регион α-цепи состоит из двух Ig-подобных доменов, проявляет высокую комплементарность к иммуноглобулиновым молекулам. Именно эти домены Fcε-рецептора-1 при взаимодействии с IgE связывается с их Cn3/Cn3 и Cn4/Cn4 доменами. Бетта цепь связывает α-цепь рецептора с его γ-цепями. Каждая гамма цепь имеет цитозольный домен, связанный с тирозинкиназами (ТК), которые и осуществляют трансдукцию активационного

сигнала с рецептора внутрь. Как известно, комплекс CD3 Т-клеточный рецептор, а также Ig-рецепторы В-клеток имеют такую же связь с тирозинкиназами, через активацию которых и передаются активирующие сигналы с этих рецепторов внутрь клетки. Возникновение такого сигнала происходит при перекрестном связывании аллергеном фиксированных на тучной клетке IgE и агрегировании при этом FcεR, что и приводит к активации тирозинкиназ и к фосфорилированию внутриклеточных белков, которые индуцируют дегрануляцию тучных клеток и базофилов крови. Центральная роль высокоаффинных Fcε-рецепторов в развитии аллергических реакций хорошо продемонстрирована на мышах, клетки которых не содержат FcεR1. Эти мыши, имея нормальное содержание тучных клеток в тканях, проявляют резистентность к развитию аллергических реакций.

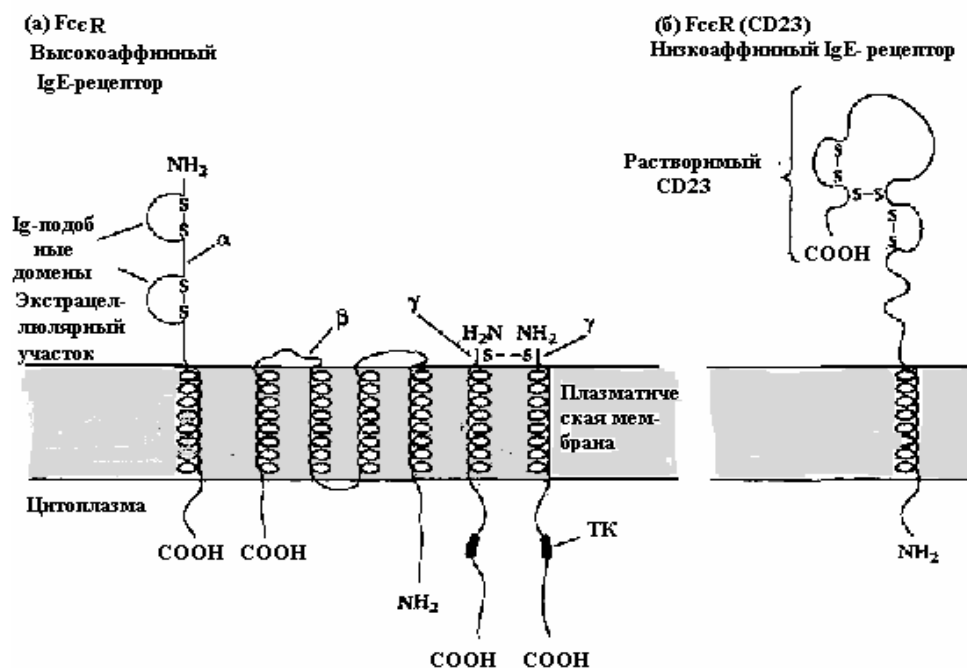


Рис.3. Структурная организация Fcε-рецепторов IgE

Другой тип Ig-рецепторов (FcεR2), обладает низкой аффинностью, связывает Cn3/Cn3 домены IgE. Установлено, что он играет важную роль в регуляции силы IgE-ответа. Этот рецептор, помимо тучных клеток и базофилов крови, также экспрессирован на В-лимфоцитах, макрофагах и эозинофилах. Перекрестное связывание аллергеном IgE, фиксированных на этих клетках, приводит к их активации и стимуляции секреции реагинов. Блокирование на

В-клетках этого типа рецепторов моноклональными антителами подавляет секрецию IgE. Растворимая форма этого рецептора (FcεR2/sCD23), которая образуется в процессе аутопротеолиза мембранного рецептора, напротив, повышает продукцию В-клетками IgE. Примечательно, что аллергики имеют высокую плотность FcεR2/sCD23 на лимфоцитах и макрофагах и повышенную концентрацию в сыворотке его растворимой формы.

Механизм IgE опосредованной дегрануляции тучных клеток и базофилов крови.

Основным активатором дегрануляции тучных клеток и базофилов крови являются аллергены, перекрестносвязывающие фиксированные IgE. Сам по себе процесс связывания реагина с собственным рецептором на клетке не является импульсом для их дегрануляции. Более того, показано, что моновалентные аллергены, которые не способны перекрестно связывать молекулы IgE, также не способны и вызывать дегрануляцию клеток и приводить к развитию аллергических реакций. Сейчас из-

вестно, что дегрануляция тучных клеток может быть вызвана перекрестным связыванием фиксированных АТ химическими веществами, антиизотипическими АТ, антиидиотипическими АТ (которые, как известно, всегда индуцируются при иммунном ответе), а также АТ, способными специфически взаимодействовать с Fcε-рецепторами тучных клеток (рис.4). Также показано, что дегрануляцию тучных клеток способны вызывать предсуществующие иммунные комплексы, состоящие из IgE и аллергена в соотношении 2:1.

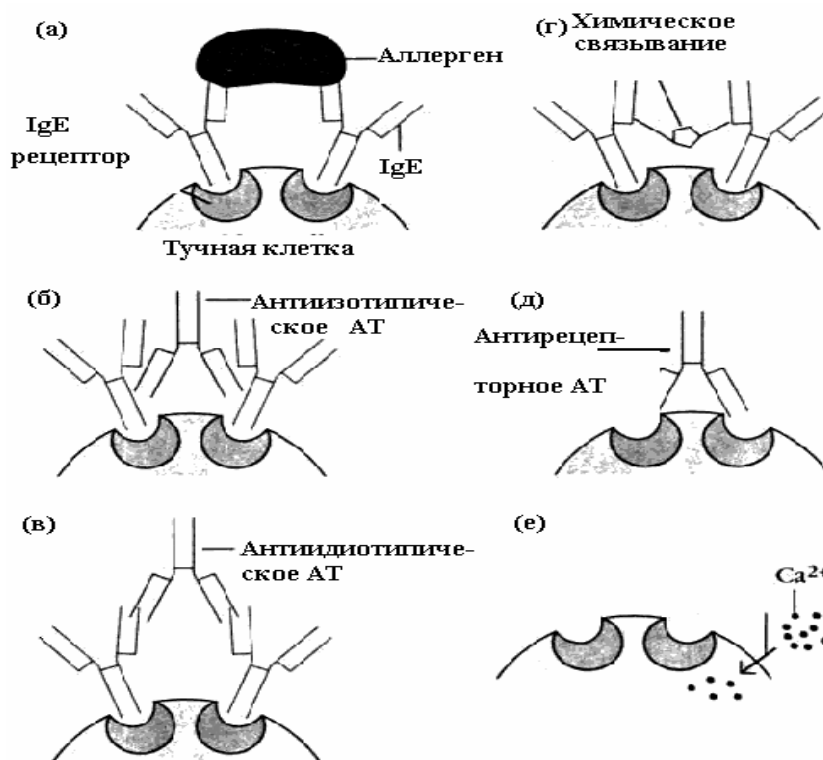


Рис.4. Схема механизмов запуска дегрануляции тучных клеток

- а) Перекрестное связывание аллергеном IgE.
- б), в) Перекрестное связывание антигенами IgE.
- г) Химическое перекрестное связывание IgE.
- д) Перекрестное связывание FcεR антирецепторными АТ.
- е) Дегрануляция, развивающаяся в результате повышения концентрации Ca^{2+} внутри клетки. Этот вид дегрануляции может быть вызван любыми веществами, инициирующими поток Ca^{2+} в клетку.

Комплексы, образованные эквивалентным соотношением АТ и АГ (1:1) или избытком АГ (1:2) не вызывают аллергических реакций. Дегрануляция тучных клеток может быть индуцирована также анафилатоксинами (С3а, С4а, С5а), различными лекарственными веществами (например, такими, как синтетический АКТГ, кодеин, морфин) и соединениями, индуцирующими поток Ca^{2+} в клетку. Перекрестное связывание фиксированных IgE на тучных

клетках и активация FcεR1 ведет к следующим биохимическим процессам (рис.5, 6). Как следует из рисунка 5, через несколько секунд после названных процессов наблюдается метилирование мембранных фосфолипидов, в результате чего происходит повышение подвижности плазматической мембраны и формирование Ca^{2+} -каналов. Это приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} внутри клетки. Пик его концентрации достигает уже через 2

минуты после связывания IgE-рецепторов. Источником Ca^{2+} являются внеклеточный кальций и его внутриклеточные запасы (эндоплазматического ретикула). Увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке через активацию фосфолипазы A_2 стимулирует образование арахидоновой кислоты, которая в дальнейшем превращается в 2 класса медиаторов: простагландины и лейкотриены. Увеличение концен-

трации Ca^{2+} также побуждает сборку микротрубочек и сокращение микрофиламентов, процессов, необходимых для транспорта гранул к наружной плазматической мембране. Важность повышения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} для дегрануляции тучных клеток подтверждается тем, что вещества, способные блокировать этот процесс, также успешно подавляют аллергические реакции.

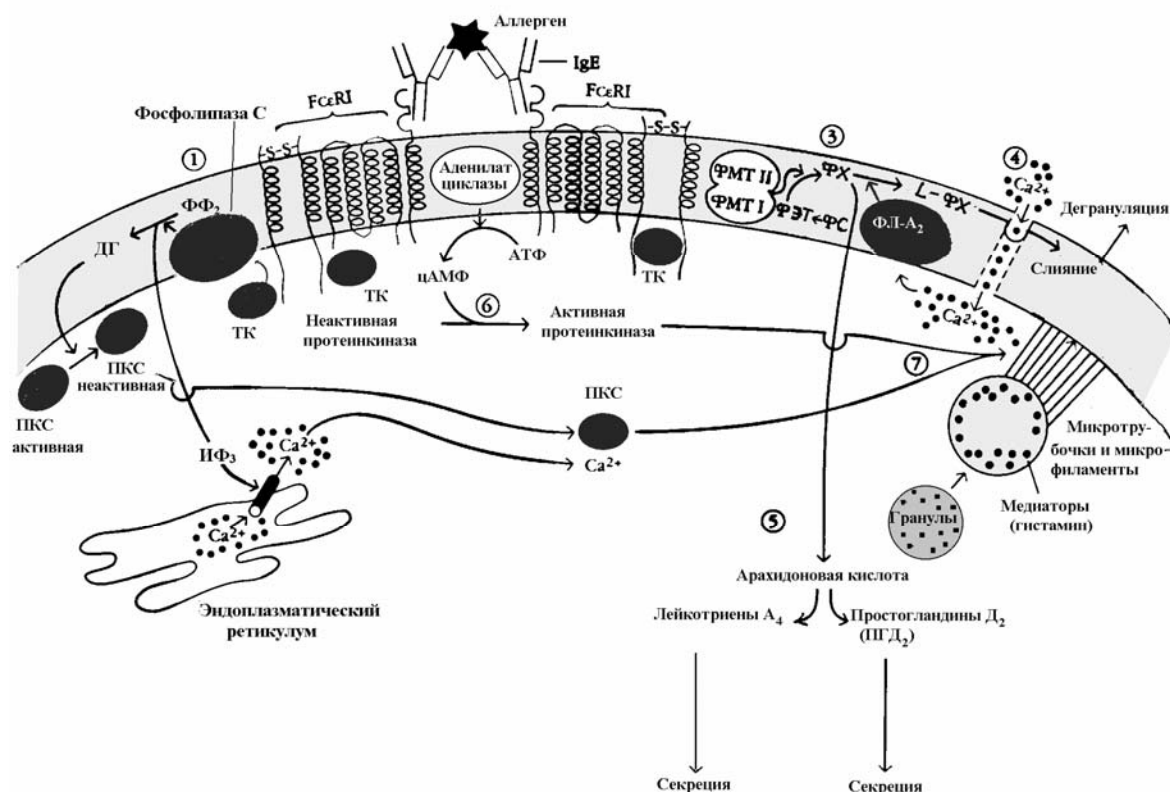


Рис.5. Биохимические процессы активации и дегрануляции тучных клеток

Перекрестное связывание фиксированных IgE на тучных клетках ведет к агрегации $\text{Fc}\epsilon\text{-рецепторов}$ и активации ассоциированных с ними тирозинкиназы (ТК). Под влиянием ТК происходит фосфорилирование фосфолипазы С (ФЛС), которая превращает фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФФ₂) в диацилглицерол (ДГ) и инозитолтрифосфат (ИФ₃). ДГ активирует протеинкиназу С (ПКС), которая вместе с Ca^{2+} необходима для сборки микротрубочек и слияния гранул, содержащих биологически активные вещества с плазматической мембраной клетки. ИФ₃ мобилизует внутриклеточные запасы Ca^{2+} . Перекрестное связывание $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$ также активирует энзимы, которые превращают фосфатидилсерины (ФС) в фосфатидилэтаноламины (ФЭТ). Фактически ФЭТ метилируются в фосфатидилхолины (ФХ) с помощью фосфолипидметилтрансфераз (ФМТ). Аккумуляция ФХ на поверхности плазматической мембраны приводит к увеличению подвижности мембраны и способствует формированию Ca^{2+} -каналов. Поступающий в клетку Ca^{2+} активирует фосфолипазу A_2 (ФЛ- A_2), которая стимулирует превращение ФХ в лизофосфатидилхолины и арахидоновую кислоту. Арахидоновая кислота конвертируется в медиаторы двух типов: лейкотриены и простагландины. Перекрестное связывание $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$ также активирует мембранные аденилатциклазы, приводящие к транзиторному повышению цАМФ (в течение 15 секунд). Последующее снижение уровня цАМФ опосредуется протеинкиназами, что является важным условием для процесса дегрануляции. цАМФ-зависимые протеинкиназы также фосфорилируют мембранные белки, тем самым повышая их проницаемость для воды и Ca^{2+} . Набухание гранул в результате этих процессов облегчает их слияние с плазматической мембраной клетки и, таким образом, способствует высвобождению медиаторов.

Параллельно с этими процессами (метилированием фосфолипидов и увеличением концентрации Ca^{2+}) в клетках под влиянием перекрестного связывания $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$ происходит активация мембраносвязанной аденилатциклазы, что приводит к транзиторному повышению цАМФ. цАМФ через активацию соответствующих протеинкиназ, участвующих в фор-

мировании мембранных каналов, повышает проницаемость последних для воды и Ca^{2+} . Вследствие этого происходит разбухание гранул и облегчение их слияния с плазматической мембраной клетки. Как видно (рис.6), повышение содержания цАМФ является транзиторным и за ним следует снижение цАМФ до уровня ниже базового. Быстрое снижение со-

держания цАМФ является важным условием для процесса дегрануляции. Если уровень цАМФ с помощью каких-либо препаратов

удается удержать на высоких значениях, то дегрануляции не происходит.

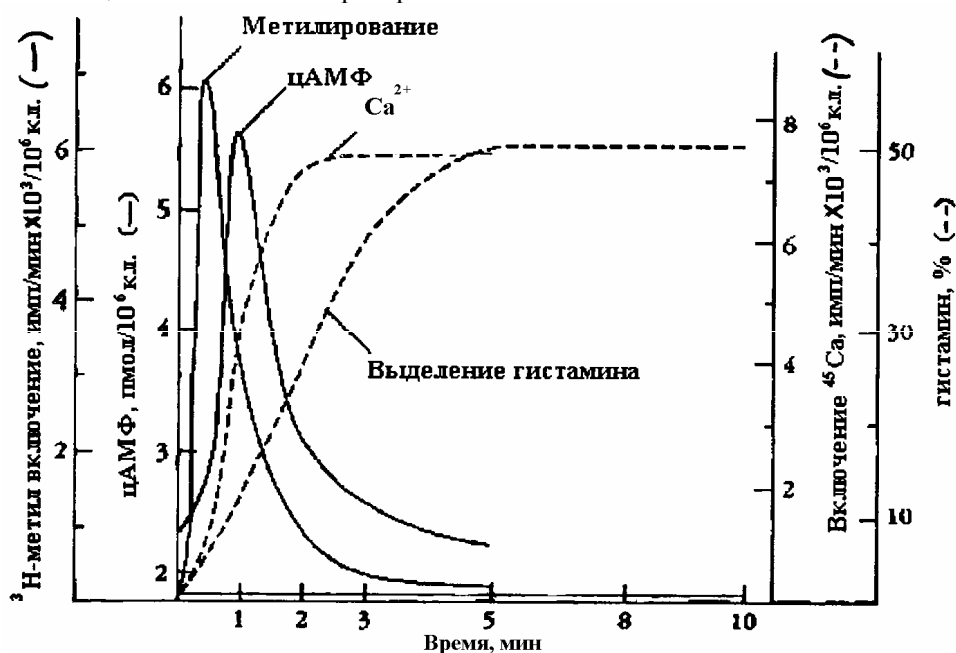


Рис.6. Динамика основных биохимических превращений в тучных клетках после перекрестного связывания FcεR1

1 - метилирование мембранных фосфолипидов; 2 - изменение уровня цАМФ в клетке;
3 - повышение Ca^{2+} в клетке; 4 - высвобождение гистамина в результате дегрануляции

Медиаторы аллергических реакций. Клиническая манифестация аллергических реакций I типа обусловлена биологически активными веществами, выбрасываемыми тучными клетками и базофилами крови в процессе их дегрануляции.

Все медиаторы, выбрасываемые из тучных

клеток, делятся на первичные и вторичные (табл.2). Первичные медиаторы продуцируются в клетках до дегрануляции и хранятся в гранулах. К наиболее значимым из них относятся гистамин, серотонин, хемотаксины эозинофилов и нейтрофилов, протеазы, гепарин.

Таблица 2

Медиаторы, секретируемые тучными клетками и базофилами крови

Первичные медиаторы	
Гистамин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц.
Серотонин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц.
Фактор хемотаксиса Эозинофилов (ФХТЭ)	Стимулирует хемотаксис эозинофилов.
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХТН)	Стимулирует хемотаксис нейтрофилов.
Протеазы	Вызывают секрецию слизи в бронхах, деградацию базальной мембраны кровеносных сосудов.
Вторичные медиаторы	
Фактор активации тромбоцитов	Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры легких.
Лейкотриены	Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких.
Простагландины	Вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких, агрегацию тромбоцитов, вазодилатацию.
Брадикинины	Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры.
ИЛ-1, ФНО-α	Участвуют в развитии системной анафилаксии, повышают экспрессию САМ на эндотелиальных клетках венул.
ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО-β, ГМ-КСФ	Разнообразные эффекты, связанные с развитием воспаления и процессами, сопутствующими ему.

Вторичные медиаторы синтезируются после антигенной активации клеток. К ним относятся фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, брадикинины, цитокины: ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФРО- β , ГМ-КСФ. В различных тканях и анатомических зонах концентрации и спектр первичных и вторичных медиаторов, содержащихся в тучных клетках, не одинаковы.

Гистамин образуется в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидина, составляет около 10% содержимого гранул. Его действие прослеживается уже в первые минуты после активации тучных клеток. Известны 3 типа рецепторов гистамина: H_1 , H_2 и H_3 . Они имеют различное распределение в тканях и опосредуют различные эффекты при взаимодействии с гистамином. Биологические эффекты, наблюдаемые при аллергических реакциях, главным образом связаны с действием гистамина на H_1 -рецепторы. Клинически эти эффекты проявляются сокращением гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Повышением проницаемости венул, увеличением секреции слизи. Взаимодействие гистамина с H_2 -рецепторами приводит к повышению сосудистой проницаемости, их дилатации и стимуляции секреции экзокринных желез. Связывание гистамина с H_2 -рецепторами тучных клеток и базофилов подавляет их дегрануляцию и выброс медиаторов воспаления.

Лейкотриены и простагландины. Эти медиаторы являются метаболитами арахидоновой кислоты. Биологические эффекты, вызываемые этими веществами, значительно сильнее и дольше сохраняются, чем таковые опосредованные гистамином. Лейкотриены и простагландины вызывают бронхоспазм, повышают сосудистую проницаемость, усиливают секрецию слизи, вызывают агрегацию тромбоцитов.

Цитокины. Цитокины, продуцируемые тучными клетками и базофилами, являются факторами, поддерживающими местное воспаление, а также факторами локальной концентрации нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. ИЛ-4 повышает секрецию IgE В-клетками. ИЛ-5 повышает активность эозинофилов. Высокая концентрация ФНО- α способна приводить к шоку при системной анафилаксии.

Отсроченные реакции.

При развитии гиперчувствительности первого типа вслед за первой волной (ранних) реакций часто наблюдается развитие отсроченных реакций. Их возникновение связано с вы-

бросом из тучных клеток вторичных медиаторов. Этот тип реакций наблюдается при бронхиальной астме, развивается, как правило, через 4-6 часов от начала аллергической реакции и длится 1-2 дня. Характеризуется развитием местного воспаления и инфильтрацией места развития реакции нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами (Т-клетками), базофилами. Цитокины ФНО- α и ИЛ-2, секретируемые тучными клетками, повышают плотность экспрессии на эндотелии сосудов молекул адгезии и HLA-антигенов, что способствует поддержанию воспалительного процесса и клеточной инфильтрации ткани. Основную роль в отсроченных реакциях играют эозинофилы, которые в пораженной области в клеточном инфильтрате составляют более 30 % всех клеток. Концентрирование их происходит под влиянием фактора хемотаксиса эозинофилов, секретируемого тучными клетками. Цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ГМ-КСФ способствуют их росту, дифференцировке и повышению активности. Наличие на их поверхности рецепторов к IgG и IgE позволяет им связывать комплексы антитело-аллерген, что, в свою очередь, вызывает активацию эозинофилов и секрецию ими медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, основной протеин, фактор активации тромбоцитов, катионные белки, нейротоксины. Эти вещества вызывают локальное повреждение ткани.

Кроме эозинофилов, существенную роль в хронизации воспаления и деструкции ткани играют нейтрофилы. Концентрацию их в области развития аллергической реакции вызывает хемотаксический фактор нейтрофилов. Под влиянием цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-5) и иммунных комплексов происходит их активация и продукция факторов воспаления и литических ферментов, оказывающих на окружающую ткань деструктивное воздействие. Таким образом, отсроченные реакции, наблюдаемые при аллергиях I типа, являются мощным элементом развития и поддержания воспаления и местного поражения ткани.

Регуляция аллергических реакций I типа.

Многочисленные наблюдения показывают, что развитие аллергии I типа определяется:

- 1) конституциональными особенностями организма;
- 2) видом антигена (аллергена);
- 3) дозой антигена;
- 4) местом проникновения;
- 5) чувствительностью вещества к катаболизму;

6) его адъювантными свойствами.

Сейчас установлено, что генетическая компонента играет существенную роль в развитии аллергических реакций. Известно, что если оба родители аллергики, то существует 50 % опасность быть аллергиком и ребенку. Если аллергик один родитель, то такая опасность составляет 30 %. На примере инбредных животных показано, что линия мышей BDF₁ обладает повышенной способностью на аллерген А продуцировать IgE, а линия мышей SJL – вовсе не секретирует этот класс Ig на этот антиген.

В экспериментах также установлено, что развитие IgE иммунного ответа является дозозависимой реакцией. Низкие, повторные дозы антигена, как правило, индуцируют стойкий IgE ответ, высокие дозы того же антигена вызывают транзиторную продукцию IgE, которая сменяется антителами класса G.

В других исследованиях показано, что форма антигенной презентации также оказывает существенное влияние на развитие и уровень IgE-продукции. Так, иммунизация крыс Lewis гемоцианином в сочетании с алюминиевыми квасцами (адъювантом) приводит к сильной выработке IgE, а иммунизации гемоцианином в адъюванте Фрейнда – к продукции антител класса G.

Важным регулятором аллергических реакций I типа выступают Тн1 и Тн2-лимфоциты и продуцируемые ими цитокины. Установлено, что Тн1-клетки подавляют этот тип иммунного ответа, а Тн2-клетки, напротив, его усиливают. Показано, что продуцируемые Тн2-лимфоцитами цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 через различные механизмы способны усиливать аллергические реакции. Доказано, что ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 стимулируют продукцию тучных клеток; ИЛ-3 и ИЛ-5 ускоряют созревание эозинофилов, повышают активность, способствуют их концентрации в месте проникновения аллергена.

В целой серии исследований *ин vitro* и *ин vivo* показано, что главенствующая роль в развитии аллергических реакций I типа принадлежит ИЛ-4. Он является тем фактором, который стимулирует дифференцировку IgE-коммитированных В-лимфоцитов, обладает способностью переключать синтез иммуноглобулинов на IgE. В опытах *ин vivo* обнаружено, что инкубация В-клеток с ЛПС в сочетании с ИЛ-4 повышает в 500 раз количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности IgE и только в 20 раз количество В-клеток, экспрессирующих IgG₁. Без ИЛ-4, под влиянием толь-

ко одного ЛПС, увеличение количества клеток, экспрессирующих IgE, составляло 0,05%. В экспериментах на животных показано, что выработка IgE в ответ на введение аллергенов может быть полностью подавлена анти-ИЛ-4 моноклональными антителами. Также обнаружено, что ИЛ-4 дефектные мыши не способны продуцировать IgE и развивать иммунные реакции на гельминтные антигены, которые являются мощными природными аллергенами. Следует подчеркнуть, что характерной чертой больных аллергией является повышенный уровень Тн2-клеток (CD4) и повышенная их способность продуцировать ИЛ-4. В противоположность ИЛ-4, ИНФ-γ подавляет продукцию IgE. Учитывая, что ИНФ-γ продуцируется Тн1-клетками, а ИЛ-4 Тн2-клетками, можно заключить, что баланс субпопуляций этих Т-клеток имеет важное регуляторное значение в развитии аллергической реакции. Обнаружено, что у аллергиков при клонировании Т-клеток (CD4⁺) в основном образуются субъединицы, имеющие фенотип Тн-2-клеток (секретирующие ИЛ-4), а у лиц, не страдающих аллергией, клоны, состоящие из Тн-1 субъединиц (секретирующих ИНФ-γ). Эти данные указывают на то, что одним из перспективных подходов лечения и профилактики аллергий является восстановление нормального баланса Тн1/Тн2-клеток и их активности в продукции ИНФ-γ и ИЛ-4.

Диагностика гиперчувствительности I типа.

В настоящее время диагностика аллергии I типа ведется по содержанию в сыворотке общего IgE, наличию в ней аллерген-специфических АТ и кожным тестам с аллергенами.

По мнению исследователей, кожные пробы (аппликационные, скарификационные, внутрикожные) просты в постановке, высокоинформативны и позволяют выявлять как наличие сенсибилизации организма, так и вид аллергена, вызвавшего заболевание. Правда, эти пробы не лишены недостатков. Главными из них являются возможность развития системной анафилактической реакции, отсроченной местной реакции. Для определения общего IgE и выявления аллерген-специфических АТ используются иммуноферментный и радиоиммунный методы. Оба метода обладают высокой чувствительностью и позволяют определять малые количества IgE.

Как отмечалось выше, у больных аллергией и лиц, склонных к аллергическим реакциям, уровень общего IgE всегда повышен (в норме 0,1-0,4 мкг/мл.)

Для определения уровня общего IgE используются специальные тест-системы, содержащие анти-IgE моноклональные антитела (МАТ). При внесении в такую тест-систему исследуемой сыворотки, имеющийся в ней IgE соединяется с анти-IgE МАТ, сорбированными на твердофазном носителе. Внесение в эту

систему вторых анти-IgE-антител, меченных пероксидазой хрена, позволяет по количеству связавшихся меченных антител определять концентрацию IgE в сыворотке.

Принципиальная схема ИФА приведена на рисунке 7.

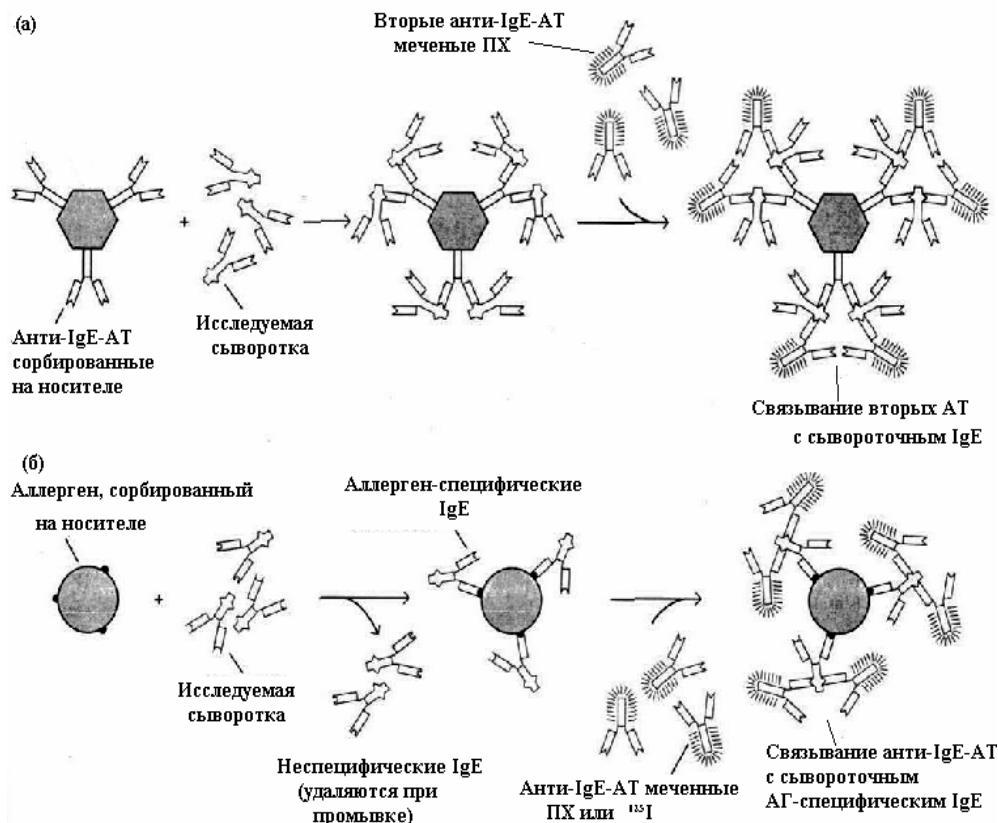


Рис. 7. Схема проведения иммуноферментного анализа, используемого для выявления общего IgE (а) и аллерген-специфических антител (б)

Для выявления в сыворотке больных аллерген-специфических IgE, а также определения вида аллергена, вызвавшего сенсибилизацию организма, используются тест-системы, в которых к твердофазному носителю присоединен аллерген (рис. 7). В настоящее время выпускаются тест-системы, содержащие все широко встречающиеся аллергены. При добавлении сыворотки к такой тест-системе в случае наличия в ней аллерген-специфических IgE, происходит связывание IgE аллергеном. Выявление IgE в тест-системе ведется с помощью анти-IgE-МАТ меченных либо радиактивной меткой (¹²⁵I), либо пероксидазой хрена. Схема реакции приведена на рисунке 7. По количеству связавшихся анти-IgE-МАТ судят о количественном содержании специфических IgE в сыворотке больного.

По мнению исследователей, занимающихся

проблемой аллергии, приведенных показателей достаточно для диагностики сенсибилизации организма, готовности его к развитию аллергических реакций I типа и идентификации антигена, вызвавшего аллергию.

Основные подходы в лечении больных гиперчувствительностью I типа.

Терапия этой категории больных основывается на следующих принципах:

1) Выявлении аллергена, вызвавшего сенсибилизацию организма и исключении контакта с ним. Для ряда заболеваний (аллергический ринит, пищевая аллергия) этого оказывается достаточным.

2) Проведении гипосенсибилизационной терапии. С этой целью рекомендуется последовательное введение подкожно возрастающих доз аллергена. Эта процедура приводит к прекращению синтеза АТ с класса Е на класс

G и вызывает индукцию Т-клеток супрессоров. Кроме того, при этом происходит активация Th1-клеток и продукции ИНФ- γ , который, как известно, способен подавлять синтез ИЛ-4 и IgE-ответ. Формируемые в ходе проведения гипосенсибилизации антитела класса G способны эффективно связывать поступающий в организм аллерген, формируя иммунные комплексы, которые легко и быстро фагоцитируются и разрушаются под влиянием ферментативных систем клеток. Таким образом, защитные антитела G блокируют контакт аллергена с фиксированными на тучных клетках IgE, тем самым предотвращая развитие аллергической реакции и ее клинической манифестации.

3) Следующий подход в лечении аллергии, который в настоящее время исследуется в экспериментах на животных, заключается в индукции толерантного состояния к аллергену. Сейчас установлено, что формирование эффекторных Т-хелперов, без которых не развивается гуморальная иммунная реакция, происходит только в случае поступления в клетку двух активационных сигналов – одного от взаимодействия с антигеном, другого от ко-стимулирующей лиганды – B7, экспрессированной на антиген-презентирующей клетке. Отсутствие ко-стимулирующего импульса приводит к развитию анергии у Т-клеток и, следовательно, к неответственности организма на аллерген. В эксперименте, к ряду аллергенов такое состояние удается индуцировать, блокируя экспрессию молекул B7.

4) Блокирование лекарственными препаратами процессов, связанных с дегрануляцией тучных клеток и инактивации высвободив-

шихся медиаторов из клеток.

С этой целью используются следующие группы препаратов: антигистаминные препараты, теofilлин, кортикостероиды (кортизон), β -адренергические препараты (адреналин), кромолин-натрия.

Антигистаминные препараты, взаимодействуя с гистаминовыми рецепторами на клетках-мишенях, блокируют их взаимодействие с гистамином. H_1 -рецепторы успешно блокируются классическими антигистаминными препаратами (димедрол, диазолин, супрастин и др.), H_2 -рецепторы – новым классом антигистаминных препаратов (кларитин и др.).

Кромолин - натрий – предотвращает поток Ca^{2+} внутрь тучных клеток, тем самым нарушая процесс их дегрануляции.

Теofilлин – блокирует фосфодиэстеразы, которые катализируют превращение цАМФ в 5'-АМФ. В результате пролонгируется высокий уровень в клетке цАМФ, что и блокирует дегрануляцию.

Адреналин и подобные препараты, взаимодействуя с β -адренергическими рецепторами тучных клеток стимулируют синтез в них цАМФ, что предотвращает выброс медиаторов из тучных клеток.

Кортикостероидные препараты (кортизон) блокируют превращение гистидина в гистамин, стимулируют синтез цАМФ в тучных клетках.

В заключение этого раздела следует заметить, что лечение аллергий I типа должно быть комплексным с учетом всех патогенетических звеньев и этапов развития иммунной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г.Н.Дранник Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт. 1999. 604 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т. / Под редакцией Л. Йегера. М.: Медицина. 1986.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: Медицинское информационное агентство. 1999. 604 с.
4. Daser A. et. al. // Curr. opin. Immunology. 1995. Vol. 7. P. 762.
5. Kawakami T. et.al. // S. Immunology. 1992. Vol. 148. P. 3513.
6. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана Пер. с англ. М., Практика. 2000. 806 с.

МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ І ТИПУ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

М.М. Попов, О.Г. Курінна

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

РЕЗЮМЕ

Проаналізовано основні етапи формування та розвитку алергічних реакцій I типу. Розглянуто власти-

вості і роль кожного з компонентів імунної реакції: алергенів, реагінів, тучних клітин та базофілів. Представлено основні принципи діагностики і лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА:

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISM OF I TYPE ALLERGIC REACTION DEVELOPMENT. BASIS PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY

N.N. Popov, E.G. Kurinna

V.N. Karazin Kharkiv National University

SUMMARY

Main stages of formation and developing of allergic reactions of I type were analysed. Properties and the role of each components of the immune reaction: allergens, reagines, must cells and basofils were described. Basis principles of diagnostics and therapy were demonstrated.

KEY WORDS: allergy, allergens, reagines, must cells